

DAYANE DE ASSIS PEREIRA HANSEN

**RESPONSIVIDADE DAS VIAS AÉREAS À METACOLINA EM
PACIENTES COM ESPIROMETRIA NORMAL OU QUASE
NORMAL**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2007**

DAYANE DE ASSIS PEREIRA HANSEN

**RESPONSIVIDADE DAS VIAS AÉREAS À METACOLINA EM
PACIENTES COM ESPIROMETRIA NORMAL OU QUASE
NORMAL**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima

Orientadora: Profa. Dra. Marcia Margaret Menezes Pizzichini

Co-orientadora: Profa. Dra. Leila Jonh Marques Steidle

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2007

Hansen, Dayane de Assis Pereira.

Responsividade das vias aéreas à metacolina em pacientes com espirometria normal ou quase normal / Dayane de Assis Pereira Hansen. – Florianópolis, 2007.
37p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina -- Curso de Graduação em Medicina.

Palavras Chaves: 1. Hiperresponsividade das vias aéreas. 2. Teste de broncoprovocação. 3. Metacolina. 4. Asma.

Dedico este trabalho aos pacientes,
motivos pelos quais estudamos e
dedicamos nossa vida profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado a honra e a alegria de conviver com pessoas muito especiais, que tornam minha trajetória mais agradável e conferem real sentido à minha vida.

Não existem palavras suficientes para expressar a gratidão que tenho por meus pais, Arnaldo Hansen e Cintia Maria de Assis Pereira Hansen. Graças a eles, desde o princípio da minha existência, eu conheço o verdadeiro amor, incondicional e sincero. Os meus pais foram fundamentais tanto para meu desenvolvimento intelectual, pelo constante incentivo, como para minha formação moral, através de seus exemplos. Agradeço por mostrarem meus erros, indicando o caminho certo, e por nunca terem esquecido de estimular meus potenciais. Vocês despertam, a cada dia, o que há de melhor em mim e são as principais pessoas com as quais quero compartilhar sempre a alegria das minhas conquistas. Obrigada por tudo. Amo muito vocês!

Quero agradecer também o meu único e amado irmão, Cristiano de Assis Pereira Hansen, por seus sábios conselhos e apoio em todos os momentos que precisei de conforto e orientação. Nunca conheci alguém tão inteligente como você! Admiro sua autonomia tanto de pensamento como de atitudes e aprecio também a força de vontade que você tem para aprimorar suas aptidões. Além de tudo, você é um excelente médico no qual eu me espelho! Eu te amo demais, Cris!

Sou grata a minha querida avó, Odete de Assis Pereira, por torcer sempre pelo meu sucesso e pela minha felicidade. A senhora tem um lugar especial no meu coração! Obrigada por todo amor e carinho.

Ao meu grande amor, André Gustavo Castioni Cavalheiro, por ter compreendido a minha ansiedade durante a execução deste trabalho e ter me confortado sempre que precisei. Agradeço ainda a parceria na coleta de dados e a ajuda na formatação do mesmo. Obrigada, principalmente, por ter sido um fiel companheiro durante todo esse tempo de convivência e partilha. Eu te amo muito! Você foi o melhor presente que Deus me deu nesses anos de faculdade!

Um agradecimento especial a minha orientadora, Marcia Margaret Menezes Pizzichini, pelo apoio, paciência e dedicação. Obrigada por ter dividido sua experiência em favor do meu aprendizado, esclarecendo minhas dúvidas e amenizando minhas angústias. Sem

a sua orientação este trabalho não teria se realizado. Agradeço ainda a minha co-orientadora, Leila John Marques Steidle, e o professor Emilio Pizzichini por todo apoio e conhecimento compartilhado.

Aos meus verdadeiros amigos, agradeço pela amizade sincera e por permanecerem sempre ao meu lado, principalmente nos momentos mais difíceis.

RESUMO

Objetivos: estudar a relação entre sintomas de asma e hiperresponsividade das vias aéreas (HRVA) em pacientes com espirometria normal ou quase normal. Além disto, pesquisamos a relação entre HRVA e outras variáveis como idade, sexo, atopia e sintomas de rinite alérgica.

Métodos: foram analisados os prontuários de 454 pacientes que realizaram o teste de broncoprovocação (TBP) no período de janeiro a dezembro de 2006 e que apresentavam espirometria pré-teste normal ou quase normal.

Resultados: HRVA foi encontrada em 205 (45.2%) pacientes, dos quais 99 (48.3%) tinham HRVA moderada ou grave. Houve uma relação inversa entre HRVA e idade. Em pacientes com até 20 anos, a razão de chance de apresentar HRVA como causa dos seus sintomas foi 7.7 vezes maior do que nas outras faixas etárias, diminuindo para 2.8 vezes nos pacientes entre 20 e 40 anos. A frequência de HRVA foi significativamente maior nos pacientes com atopia, sintomas de rinite alérgica ou dispnéia do que naqueles sem estas características, mas foi similar em homens e mulheres. Além disso, a HRVA foi encontrada em 41.5% dos pacientes cuja indicação do teste foi investigação diagnóstica (418 casos), sendo que a asma foi excluída em 58.5% das vezes.

Conclusões: o TBP com metacolina foi útil em excluir asma como causa de sintomas em pacientes com espirometria normal ou quase normalidade. Neste estudo, o único fator preditor para a presença de HRVA foi idade inferior a 40 anos, e em particular, inferior a 20 anos.

ABSTRACT

Objectives: to study the relationship between asthma symptoms and airway hyperresponsiveness (AH) in patients with normal or near-normal spirometry. Also, we analyzed the relationship between AH and clinical variables as age, sex, atopy and allergic rhinitis.

Methods: we analyzed the medical records of 454 patients that performed the methacholine airway bronchoprovocation test between January and December 2006. These patients had normal or near-normal spirometry.

Results: AH was found in 205 (45,2%) patients, 99 (48,3%) of them had moderate or severe AH. We also found an inverse relationship between AH and age. Patients less than 20 years old have demonstrated an increased probability of AH with an odds ratio 7.7 times higher than other ages. This probability decreased with age to an odds ratio of 2.8 in patients aged between 20 and 40 years old. The frequency of AH was higher in patients with atopy, allergic rhinitis symptoms or dyspnea, but it was similar in men and women. Also, AH was found in 42.5% of patients in which indication for the test was diagnostic investigation (418 cases). In these patients asthma was excluded in 58.5% of cases.

Conclusions: the methacholine bronchoprovocation test was valuable in excluding asthma as cause of patient symptoms in cases of normal or near-normal spirometry. The only factors that predicted AH in this study were the age between 20 and 40 years old and, particularly, lower than 20 years old.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Indicações para a realização do teste de broncoprovocação com metacolina	14
Figura 2 – Gravidade da hiperresponsividade das vias aéreas de acordo com a faixa etária nos paciente com teste de broncoprovocação com metacolina positivo.....	15
Figura 3 – Proporção de testes positivos em pacientes com a característica ou sintomas (barras claras) comparados com aqueles sem a características ou sintomas (barras escuras)..	16
Figura 4 – Proporção de testes positivos nas diversas indicações para realização do exame.....	17
Figura 5 – Gravidade da hiperreponsividade das vias aéreas de acordo as diferentes indicações para realização do teste.....	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos participantes com espirometria normal ou quase normal.....	12
Tabela 2 – Responsividade das vias aéreas em pacientes com espirometria normal ou quase normal.....	13
Tabela 3 – Proporção (n) de pacientes com responsividade das vias aéreas normal ou aumentada à metacolina de acordo com a faixa etária.....	14
Tabela 4 – Razão de chance (95% do intervalo de confiança) para hiperresponsividade de acordo com a idade.....	18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CVF	Capacidade vital forçada
HRVA	Hiperresponsividade das vias aéreas
PFE	Pico de fluxo expiratório
RVA	Responsividade das vias aéreas
TBP	Teste (s) de broncoprovocação
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	vi
<i>ABSTRACT</i>	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	x
SUMÁRIO	xi
1 INTRODUÇÃO	01
2 OBJETIVOS	08
3 MÉTODOS	09
3.1 Delineamento do estudo	09
3.2 Casuística	09
3.3 Métodos	09
3.3.1 Definições do estudo	09
3.3.2 Coleta de dados	10
3.3.3 Métodos clínicos	10
3.4 Análise estatística	11
4 RESULTADOS	12
5 DISCUSSÃO	19
6 CONCLUSÕES	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
NORMAS ADOTADAS	31
ANEXO	32
APÊNDICE	34

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma das doenças mais comuns encontradas na prática clínica, em adultos e em crianças.^{1,2} Embora seja classicamente descrita há mais de 2000 anos, ainda hoje é subdiagnosticada¹⁻⁶ e não possui uma definição única.^{6,7} Trata-se de uma condição caracterizada por limitação variável das vias aéreas que tem sido definida por parâmetros clínicos e/ou por parâmetros funcionais.

O III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma⁸ define asma como uma doença inflamatória crônica caracterizada por hiperresponsividade das vias aéreas (HRVA) e por limitação variável ao fluxo aéreo, a qual pode reverter espontaneamente ou com tratamento, e que se manifesta clinicamente por episódios recorrentes de dispnéia, sibilância, opressão torácica e tosse, que ocorrem particularmente à noite e de manhã ao despertar.

Ainda não se compreende claramente que fatores determinam o aparecimento da asma e não está completamente estabelecido que mecanismos estão envolvidos em sua fisiopatogenia. Contudo, à luz dos conhecimentos atuais, a inflamação crônica e a HRVA são considerados componentes centrais na patogênese da asma.^{2,9,10}

A HRVA é uma das características mais importantes da asma e se refere à facilidade com que as vias aéreas dos asmáticos têm de se contrair muito em resposta a pequenas quantidades de um estímulo broncoconstritor. A HRVA é observada em mais de 90% de todos os indivíduos com asma e em 99 a 100% dos asmáticos sintomáticos,^{2,11} mas não é uma característica exclusiva da asma.^{6,12,13} Fumantes podem apresentar responsividade aumentada das vias aéreas.^{12,14,15} A HRVA tem sido relatada também em portadores de rinite alérgica (RA),^{12,13,16-19} sinusite crônica,^{12,20} bronquite crônica,^{12,13,21} insuficiência cardíaca,^{13,22} fibrose cística,¹² bronquiectasias,^{12,23} sarcoidose^{12,24} e doença do refluxo gastro-esofágico.²⁵

Acredita-se que a HRVA é a causa dos sintomas da asma e da variação espontânea ou provocada do calibre das vias aéreas. Assim, por exemplo, diversos estímulos do dia a dia, alérgicos ou não, tais como a poeira doméstica, pólenes, ar frio, exercício, fumaças e poluição, podem provocar broncoconstrição variável nos asmáticos.^{12,26} Acredita-se também que quanto mais grave a HRVA, maior a gravidade da broncoconstrição e/ou dos sintomas.^{12,27} Além disso, a medida que a responsividade das vias aéreas (RVA) aumenta, maior é a magnitude

das flutuações diurnas na função pulmonar e o paciente tende a despertar a noite e no início da manhã com dispnéia.²⁷

Outro mecanismo patogênico considerado fundamental na asma é a inflamação das vias aéreas, a qual é resultante de interações complexas entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas.^{2,28,29} Pode-se dizer que este processo culmina com diversas alterações na árvore traqueobrônquica: acúmulo de células inflamatórias não residentes tais como eosinófilos e neutrófilos, lesões e alterações da integridade epitelial, anormalidades do controle neural autônomo e do tônus da via aérea, alterações da permeabilidade vascular com conseqüente edema de mucosa, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da RVA. Estas alterações determinam broncoconstrição a qual é responsável, em grande parte, pela síndrome clínica. Além disso, a persistência deste processo inflamatório pode determinar, a longo prazo, dano tissular permanente com remodelamento das vias aéreas.^{2,27,28,30}

Assim, tanto a HRVA como a inflamação crônica que ocorre na asma contribui para redução do diâmetro das vias aéreas, a qual ocorre às custas de contração dos músculos lisos, congestão vascular, edema da parede brônquica e presença de secreções espessas e viscosas na luz das vias aéreas. Esta broncoconstrição multifatorial resulta em aumento da resistência das vias aéreas, diminuição nos volumes expiratórios forçados e taxas de fluxo, hiperinsuflação pulmonar, aumento do esforço respiratório, alterações da função da musculatura respiratória e da relação ventilação/perfusão pulmonar.²⁷ Em suma, embora a asma seja considerada predominantemente uma doença das vias aéreas, ela pode comprometer todos os aspectos da função pulmonar.²⁷

Diagnóstico

Ainda não existe um teste considerado padrão de referência para o diagnóstico da asma.^{6,7,13} Este deve basear-se em um conjunto de achados de história clínica, exame físico e resultados de testes funcionais. Contudo, deve ser lembrado que nem todos os parâmetros estão presentes simultaneamente em todos os casos. Além disso, pode ocorrer algum grau de superposição de sinais e sintomas com os da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em adultos, e com outras doenças que causam sibilância em crianças pequenas. Os exames de imagem são úteis para avaliar a ocorrência de complicações e, principalmente, para auxiliar no diagnóstico diferencial. Além disto, testes cutâneos são importantes para determinar a presença de atopia.^{2,8}

Os sintomas característicos, porém não exclusivos da asma, consistem em dispnéia, tosse e sibilos.^{2,27} Na sua forma clássica, a asma é uma doença sintomática episódica, sendo que a dispnéia é o sintoma mais proeminente. Contudo a percepção dos sintomas de asma, especialmente a dispnéia, pode ser minimizada ou superestimada pelos pacientes.^{4,6} Além disto, a asma pode se manifestar exclusivamente como tosse seca,^{12,31} predominantemente noturna ou sem horário preferencial.

Na história clínica ainda podem estar presentes fatores desencadeantes da crise como exposição a alergenios, infecções virais das vias aéreas superiores e/ou inferiores, exercício e inalação de ar frio, entre outros. Em alguns casos, muitos fatores podem ser detectados como responsáveis pelo desencadeamento das crises, enquanto em outros apenas um ou nenhum fator desencadeante é identificado. Deve-se também questionar a presença de atopia pessoal e/ou familiar (RA, dermatite atópica, reações a fármacos e a própria asma), que é considerada o único fator de risco maior para asma.^{2,27}

O exame físico da maioria dos pacientes com asma é normal. Durante as crises podem ser encontrados taquipnéia, taquicardia, sibilos e expiração prolongada. Os sibilos podem ser expiratórios, inspiratórios, mas frequentemente predominam na fase expiratória. Eventualmente, durante a crise de asma, a sibilância pode estar ausente. Isto ocorre em casos de exacerbação leve, quando o grau de obstrução é mínimo, e em casos graves, quando o volume de ar corrente está acentuadamente diminuído. Nas crises graves podem ocorrer também hiperinsuflação torácica com aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax, contração dos músculos inspiratórios acessórios, pulso paradoxal, ortopnéia e cianose.²⁷

Porque os sintomas de asma são inespecíficos, o diagnóstico deve ser sempre confirmado por um método objetivo. O diagnóstico da asma é confirmado, na maioria dos casos, pela demonstração de limitação variável ao fluxo de ar, reversível espontaneamente e com tratamento (broncodilatadores e corticóides).⁸ Os termos variabilidade e reversibilidade estão relacionados à limitação ao fluxo de ar das vias aéreas, que é demonstrada pela espirometria pré e pós uma intervenção farmacológica.

O termo reversibilidade é mais usado para indicar melhoras rápidas no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) ou no pico de fluxo expiratório (PFE) após a inalação de um beta₂-agonista de ação rápida ou a melhora gradual em dias ou semanas após a introdução de medicação controladora efetiva. Variabilidade indica melhora ou deterioração dos sintomas ou função pulmonar no decorrer do tempo. Pode ocorrer durante o dia, com o passar dos dias, semanas ou anualmente. As medidas da função pulmonar fornecem uma

avaliação da gravidade pontual da limitação ao fluxo de ar das vias aéreas, sua reversibilidade e variabilidade, podendo assim auxiliar na confirmação da doença.⁸

A espirometria é o método de escolha para determinar o diagnóstico de asma e para avaliar a gravidade da limitação ao fluxo de ar naquele momento.⁸ Pacientes com idade igual ou superior a cinco anos, em geral, são capazes de executar satisfatoriamente as manobras espirométricas. São indicativos de asma: (1) limitação ao fluxo de ar caracterizado por uma redução na relação VEF_1 com a capacidade vital forçada (VEF_1/ CVF) abaixo de 75% para adultos e abaixo de 86% para crianças, acompanhada por uma redução do VEF_1 (menor do que 80% do VEF_1 predito); (2) desaparecimento ou melhora significativa da limitação ao fluxo de ar após o uso de broncodilatador (aumento do VEF_1 em 7% em relação ao valor previsto ou inicial ou de 200 mL em valor absoluto), ressaltando-se que limitação ao fluxo aéreo sem resposta ao broncodilatador em teste isolado não deve ser interpretada como limitação irreversível ao fluxo de ar das vias aéreas; (3) aumentos no VEF_1 superiores a 20% e excedendo a 250 ml de modo espontâneo no decorrer do tempo ou após intervenção com medicação controladora (ex., prednisona 30 a 40 mg/dia, VO, por duas semanas).⁸

A medida seriada do PFE também pode ser utilizada para o diagnóstico, monitoração e controle da asma. A variação diurna do PFE pode ser utilizada para se documentar a obstrução do fluxo aéreo. São indicativos de asma: (1) aumento de pelo menos 15% no PFE após inalação de um broncodilatador ou um curso oral de corticosteróide; (2) variação diurna no PFE maior que 20% (diferença entre a maior e a menor medida do período) considerando medidas feitas pela manhã e à tarde, ao longo de um período de duas a três semanas⁸. Contudo, este é um teste menos confiável porque está sujeito a fraudes e inacurácia em suas medidas, uma vez que os resultados são registrados pelo paciente, em seu domicílio.^{6,26}

Quando a variabilidade da limitação ao fluxo de ar não é demonstrada pela espirometria porque esta é normal ou apenas levemente alterada, o diagnóstico de asma pode ser estabelecido pela medida da RVA, através de testes de broncoprovocação (TBP).^{6,26,31} Os TBP são testes do tipo dose-resposta que medem a resposta broncoconstritora para doses conhecidas de um agente broncoconstritor, sendo que para cada paciente é obtida uma curva dose-resposta.^{11,12} O estímulo broncoconstritor (em geral, inalado) é administrado até que um nível pré-estabelecido de broncoconstrição seja atingido (nível de broncoconstrição que determine queda de 20% no VEF_1 basal, medido antes da administração do estímulo broncoconstritor).^{12,31} A concentração do estímulo requerido para provocar este grau de broncoconstrição é chamada de PC_{20} .

A HRVA compreende dois mecanismos: a hiperreatividade e a hipersensibilidade das vias aéreas.^{2,12} O termo reatividade se refere à intensidade da broncoconstrição em resposta ao estímulo usado, sendo medida pela inclinação da curva dose-resposta, que está exacerbada em pacientes asmáticos. A hipersensibilidade consiste na diminuição da quantidade de estímulo necessária para provocar o nível de broncoconstrição desejado e é medida pelo desvio da curva dose-resposta para a direita. Indivíduos com HRVA necessitam de estímulos (doses) menores para apresentar broncoconstrição significativa em comparação a pessoas com responsividade normal das vias aéreas. Asmáticos apresentam RVA 10 a 100 vezes maior que a população geral.²

Os TBP baseiam-se no fato de que a musculatura lisa brônquica, quando exposta a determinadas condições (por exemplo, substâncias colinérgicas, produtos alergênicos, exercício), reage com aumento de seu tono, isto é, com broncoconstrição. Existem dois tipos principais de estímulos broncoconstritores usados nos TBP: os diretos e os indiretos.¹² Os estímulos diretos, como o próprio nome indica, atuam diretamente sobre a musculatura brônquica determinando broncoconstrição. Metacolina, histamina, carbachol, prostaglandinas e leucotrienos são exemplos de estímulos diretos. Os estímulos indiretos atuam através da estimulação de terminações nervosas ou através da liberação de mediadores químicos ou inflamatórios que, por sua vez, irão determinar broncoconstrição. Estes estímulos podem ser exemplificados pelos TBP por exercício, hiperventilação isocápnica com ar frio ou por inalação de alérgenos, soluções salinas hipo ou hipertônicas, neurocinina A, monofosfato de adenosina, substância P, etc. Apesar dos TBP com estímulos indiretos serem considerados mais específicos para a asma, eles são menos sensíveis e menos padronizados, o que dificulta sua interpretação.¹² Dentre estes, os que se correlacionam bem com os TBP com a metacolina e histamina são os TBP com exercício, hiperventilação isocápnica com ar frio e a inalação do monofosfato de adenosina.¹² No entanto, os TBP com agentes farmacológicos inespecíficos são os testes de escolha para a medida da RVA, tanto em pesquisa quanto na prática clínica. Destes, os mais bem investigados, validados e padronizados são os da metacolina e histamina, e por isto mesmo, os mais comumente utilizados.^{6,12} A hiperresponsividade medida por estas duas drogas se correlaciona muito bem e os resultados são considerados similares.^{6,12,32} Contudo, o TBP com metacolina é preferido por causa dos efeitos sistêmicos da histamina.¹²

Como mencionado anteriormente, em pacientes com sintomas sugestivos de asma cuja variabilidade da limitação ao fluxo de ar não pôde ser demonstrada pela espirometria porque esta foi normal ou apenas levemente alterada, o diagnóstico de asma pode ser estabelecido pela medida da RVA. Nesses pacientes, a demonstração de responsividade normal das vias

aéreas exclui o diagnóstico de asma, enquanto que a presença de hiperresponsividade pode sugerir que a asma está associada ao quadro clínico apresentado.^{6,12,26} Outras indicações para a medida da RVA são: tosse crônica, asma ocupacional, asma induzida por exercício, asma medicamentosa, investigação de dispnéia atípica e/ou sem causa determinada e para avaliar a gravidade da asma e para monitoração do tratamento da asma.^{12,26,31}

As contra-indicações absolutas do TBP com metacolina são: (1) limitação grave ao fluxo de ar das vias aéreas ($FEV_1 < 50\%$ do predito ou < 1.0 L); (2) infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular isquêmico nos últimos 3 meses; (3) hipertensão arterial sistêmica não controlada (sistólica >200 mmHg ou diastólica >90 mmHg); (4) aneurisma de aorta; (5) incapacidade do paciente em compreender os procedimentos (realizar espirometria aceitável e reproduzível) ou as implicações do teste. Já as contra-indicações relativas do TBP com metacolina são: (1) limitação moderada ao fluxo de ar das vias aéreas ($FEV_1 < 60\%$ do predito ou < 1.5 L); (2) broncoconstrição induzida pela espirometria; (3) infecção recente das vias aéreas (6 semanas); (4) durante exacerbação da asma ou próximo a uma exacerbação grave; (5) gestação; (6) amamentação; (7) epilepsia requerendo tratamento medicamentoso e (8) uso de medicação inibidora da colinesterase (miastenia gravis)¹².

Sendo assim, diante de um paciente cujo diagnóstico clínico de asma é incerto, o médico pode dispor de uma série de exames complementares. O mais utilizado é a espirometria, sendo usado por muitos médicos para confirmar ou excluir a presença da asma. No entanto, quando consideramos o valor diagnóstico dos exames disponíveis para investigação desta doença, temos que levar em conta que não existe teste padrão-ouro para o seu diagnóstico e que a asma ainda não foi, infelizmente, definida de forma precisa como doença. Outros problemas relacionados ao diagnóstico são que as características da asma tidas como parâmetros variam no decorrer do tempo e nenhum parâmetro é inteiramente exclusivo da asma. Portanto, a obtenção de um resultado negativo num teste diagnóstico nem sempre traduz ausência de asma, apenas mostra que naquele momento o paciente não apresenta o parâmetro investigado através daquele teste. No caso da espirometria, se este teste não demonstrar obstrução variável ao fluxo de ar, mas existir suspeita clínica forte de asma, é prudente investigar, na prática clínica, por meio de TBP, a presença de HRVA, outra característica importante desta doença e também mais pereene.^{2,11}

O TBP por metacolina foi introduzido há muitos anos na prática clínica no Canadá e mais recentemente aprovado para uso clínico nos EUA. No Brasil este teste é pouco conhecido, pouco utilizado e pouco difundido. Em Florianópolis, o teste vem sendo utilizado rotineiramente na prática pneumológica nos últimos oito anos. Nós, portanto, achamos

importante estudar e difundir a utilidade deste teste. Para tanto, nos propomos a revisar todos os dados clínicos, espirométricos e do teste em pacientes que realizaram o exame no último ano.

2 OBJETIVOS

- Estudar a relação entre sintomas de asma e HRVA em pacientes com espirometria normal ou próximo da normalidade.
- Analisar a importância do TBP com metacolina na investigação diagnóstica de pacientes com sintomas sugestivos de asma, porém com resultado de espirometria normal ou quase normal.
- Avaliar a relação entre RVA e algumas variáveis clínicas (idade, sexo, presença de atopia, sintomas de RA) em pacientes com espirometria normal ou quase normal.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento da pesquisa

Trata-se de um estudo clínico, observacional, com delineamento transversal e de coleta retrospectiva de dados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (Apêndice I). Os responsáveis e/ou pacientes cujos prontuários estavam incompletos ou que necessitavam ser contatados para informações adicionais receberam um consentimento informado (Apêndice II) para tomar conhecimento do trabalho e autorizar a utilização dos seus dados neste.

3.2 Casuística

Foram selecionados os formulários de TBP com metacolina e os prontuários dos pacientes que realizaram o teste no período de janeiro a dezembro de 2006 na Respirar - Centro de Medicina Respiratória, Florianópolis. Os exames foram separados conforme o resultado espirométrico pré-teste. Aqueles com espirometria basal alterada (FEV_1/VCF menor que 0.75 e/ou FEV_1 menor que 75% do predito) não foram incluídos para a análise dos dados. O restante dos exames foi dividido em dois grupos: (1) com espirometria normal e (2) com espirometria quase normal.

3.3 Métodos

3.3.1 Definições do estudo

- Espirometria normal: O resultado da espirometria foi considerado normal quando a relação FEV_1/VCF era maior ou igual a 0.80 e o valor de FEV_1 era maior ou igual a 80% do predito.
- Espirometria quase normal: Qualquer outro resultado foi considerado como espirometria quase normal (VEF_1/CVF entre 0.80 e 0.75, incluindo este último valor,

e/ou FEV₁ menor que 80% e maior ou igual a 75% do predito). Os pacientes com espirometria quase normal não apresentavam resposta broncodilatadora.

- Responsividade normal: Responsividade normal corresponde a um PC₂₀ no TBP com metacolina maior ou igual a 8mg/ml.
- Responsividade aumentada: Responsividade aumentada corresponde a um PC₂₀ no TBP com metacolina menor do que 8mg/ml.
- HRVA leve: Quando o PC₂₀ é maior ou igual a 2.0 e menor do que 8mg/ml.
- HRVA moderada: Quando o PC₂₀ é igual ou maior 0.25 e menor do que 2.0mg/ml.
- HRVA grave: Quando o PC₂₀ é menor do que 0.25mg/ml.
- Tosse crônica: tosse como sintoma isolado por mais do que 8 semanas, com radiografia de tórax normal.

3.3.2 Coleta de dados

As características dos participantes foram documentadas a partir dos prontuários e formulários do TBP, através de um questionário estruturado (Anexo I). Este questionário incluiu dados como idade, sexo, altura, história de tabagismo, medicações em uso, presença de atopia em teste cutâneo, presença de sintomas sugestivos de RA (espirros, prurido nasal, rinorréia, fora de períodos de infecção respiratória) e presença de sintomas sugestivos de asma (dispnéia, tosse e sibilos) ou tosse crônica na consulta em que foi solicitado o TBP. Além disso, foram obtidos dados do exame de broncoprovocação como o VEF₁ e a relação VEF₁/CVF antes e após o teste, a queda do VEF₁ durante o exame e o valor do PC₂₀.

3.3.3 Métodos Clínicos

Os testes cutâneos de alergia foram realizados pela técnica de puntura modificada³³ usando 14 extratos alergênicos inalatórios comuns. A histamina foi usada como controle positivo e uma solução salina isotônica como controle negativo. A leitura foi feita após 15 minutos, registrando-se o diâmetro médio da circunferência em milímetros. Atopia foi definida pela presença de um ou mais testes cutâneos com um diâmetro de endureção 2mm maior do que o resultado do controle negativo.

A espirometria foi executada de acordo com as especificações da American Thoracic Society (ATS),³⁴ utilizando-se um espirômetro computadorizado (Koko® Spirometer, PDS

Instrumentation, Louisville, USA). Foi registrado como VEF₁ basal a média de três valores reprodutíveis e com amplitude de diferença inferior a 5%. Os valores preditos foram obtidos de Crapo et al.³⁵

O TBP com metacolina foi administrado de acordo com o método descrito por Juniper et al.³⁶ O aerossol de metacolina foi gerado por um nebulizador jet do tipo Wright®, com um débito de 0.13 ml/min e partículas com diâmetro aerodinâmico de massa mediano de 1.3 µm. Em síntese, o procedimento consistiu da inalação de um aerossol de solução salina isotônica (0.9%) por dois minutos, seguida a cada intervalo de 5 minutos da inalação de doses dobradas de metacolina (disponíveis na concentração de 0.03 a 8.0 mg/ml). Após cada período de inalação, foi realizada uma medida de VEF₁, aos 30 e 90 segundos, e depois, se necessário, a cada um minuto até que o VEF₁ estabilizasse. A mudança percentual no VEF₁ foi determinada a partir do menor valor do VEF₁ pós-salina e depois do menor valor após cada dose de metacolina em relação ao valor basal. O teste prosseguiu até que ocorresse uma queda no FEV₁ igual ou superior a 20% do VEF₁ basal. Os resultados foram expressos através da CP₂₀ em unidades não cumulativas. Após o teste, a reversibilidade da broncoconstricção provocada foi comprovada 15 minutos após a inalação de 200 µg de salbutamol liberados através de um dispositivo pressurizado com dose medida e administrados com auxílio de um espaçador (Aerochamber®, Trudell Medical International, London, On, Canada).

3.4 Análise estatística

Os resultados do estudo foram sumarizados em valores absolutos e percentuais, média, valores máximo e mínimo. O teste t não pareado foi empregado para a análise de variáveis contínuas e para variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado. Análise de regressão logística foi empregada para investigar a relação entre HRVA (variável dependente) e as seguintes variáveis: idade, gênero, sintomas respiratórios, sintomas de RA e atopia (variáveis independentes). Valores de p inferiores a 0.05 foram considerados significantes.

4 RESULTADOS

Foram avaliados 628 prontuários e TBP com metacolina. Os dados de seis pacientes foram excluídos por faltarem informações relevantes à pesquisa nos prontuários que não puderam ser conferidas. De um total de 622 pacientes incluídos no estudo, 168 participantes (27% da amostra) apresentaram espirometria alterada e não participaram da análise. No restante dos pacientes (454), que corresponde a 73% da amostra, a espirometria foi normal ou quase normal. As características clínicas dos pacientes com espirometria normal ou quase normal foram similares e estão apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Características dos participantes com espirometria normal ou quase normal

	Espirometria normal (n = 227)	Espirometria quase normal (n= 177)	TOTAL (n = 454)
Idade, anos *	30.6 (6 – 77)	41.0 (6 – 78)	34.6 (6 – 78)
Gênero, feminino % (n)	63.5 (176)	55.9 (99)	60.6 (275)
Nunca fumaram, % (n)	85.9 (238)	76.8 (136)	82.4 (374)
Atopia, % (n)**	79.9 (135)	81.6 (71)	80.5 (206)
Sintomas de RA, % (n)	64.3 (178)	52.0 (92)	59.5 (270)
Sintomas***			
Dispneia, % (n)	53.4 (148)	54.2 (96)	53.3 (244)
Sibilos, % (n)	24.9 (69)	33.3 (59)	28.2 (128)
Tosse, % (n)	36.5 (101)	44.6 (79)	39.6 (180)
Tosse crônica, % (n) †	22.4 (62)	24.3 (43)	23.1 (105)
Tríade, % (n) ††	10.1 (28)	13.6 (24)	11.5 (52)
Assintomático	12.6 (35)	7,9 (14)	10.8 (49)
VEF₁ basal, % †††	98.5 (80 – 131)	96.0 (75 – 137)	97.5 (75 – 137)
VEF₁/CVF basal, %	85 (80 – 100)	77 (75 – 95)	82 (75 – 100)

Atopia significa um ou mais testes cutâneos por punção com um diâmetro de endurecimento 2mm maior do que o resultado do controle negativo. RA = Rinite alérgica. VEF₁ = volume expirado forçado no primeiro segundo. CVF = capacidade vital forçada.

* média (mínimo-máximo), ** percentual sobre o número de pacientes (n = 256) nos quais foi realizado o teste cutâneo por punção, *** Sintomas = com exceção de tosse crônica, refere-se ao percentual de pacientes que apresentou o sintoma de forma isolada ou em associação com os demais sintomas.

†Tosse crônica = tosse como sintoma isolado por mais do que 8 semanas com radiografia de tórax normal.

††Tríade = associação de dispnéia, sibilos e tosse.

††† Valores preditos do FEV₁ foram os de Crapo et al (35) e são pré - broncodilatador.

Os resultados do TBP com metacolina demonstraram que a proporção de pacientes com teste normal ou alterado foi similar entre os pacientes com espirometria normal e aqueles com espirometria quase normal (Tabela 2). Da mesma forma, a proporção de pacientes com HRVA leve, moderada ou grave foi similar entre os dois grupos, razão pela qual a análise das demais variáveis foi feita para o número total de testes.

Tabela 2: Responsividade das vias aéreas entre pacientes com espirometria normal ou quase normal

	<u>Responsividade das vias aéreas</u>			
	<u>Normal</u>	<u>Aumentada</u>		
		<u>Leve</u>	<u>Moderada</u>	<u>Grave</u>
Espirometria normal	56.3 (156)	21.7 (60)	16.2 (45)	5.8 (16)
Espirometria quase normal	52.5 (93)	26.0 (46)	11.9 (21)	9.6 (17)
Total	54.8 (249)	23.3 (106)	14.5 (66)	7.3 (33)

Responsividade normal corresponde a um PC₂₀ metacolina ≥ 8 mg/ml.

Responsividade aumentada corresponde a um PC₂₀ metacolina < 8 mg/ml (leve = PC₂₀ metacolina 7.9 a 2.0 mg/ml, moderada = PC₂₀ metacolina 1.9mg/ml a 0.25 mg/ml, grave = PC₂₀ metacolina < 0.25 mg/ml).

A indicação mais freqüente para a realização do teste foi investigação diagnóstica (92.1 % dos exames). Outra indicação do exame foi titulação do tratamento de asma (7.9% dos exames). Dentro do grupo cujo teste foi realizado para elucidar diagnóstico, composto por 418 pacientes (como já foi dito, 92.1% da amostra) encontrou-se HRVA em 173 pacientes (41.5%). Os sintomas respiratórios mais comuns que motivaram a indicação do teste incluíram dispnéia associada ou não a outros sintomas respiratórios, dispnéia apenas e tosse crônica (Figura 1).

O valor médio (mínimo-máximo) da CP₂₀ metacolina nos pacientes com HRVA foi 1.1 (0.01-7.9) mg/ml. Estes valores também foram calculados de acordo com a gravidade da HRVA sendo que a média (mínimo-máximo) da CP₂₀ metacolina foi de 3.9 (2.0 – 7.9) mg/ml nos pacientes HRVA leve, de 0.8 (0.25 – 1.9) mg/ml nos pacientes com HRVA moderada e de 0.03 (0.01 – 0.22) mg/ml nos pacientes com HRVA grave.

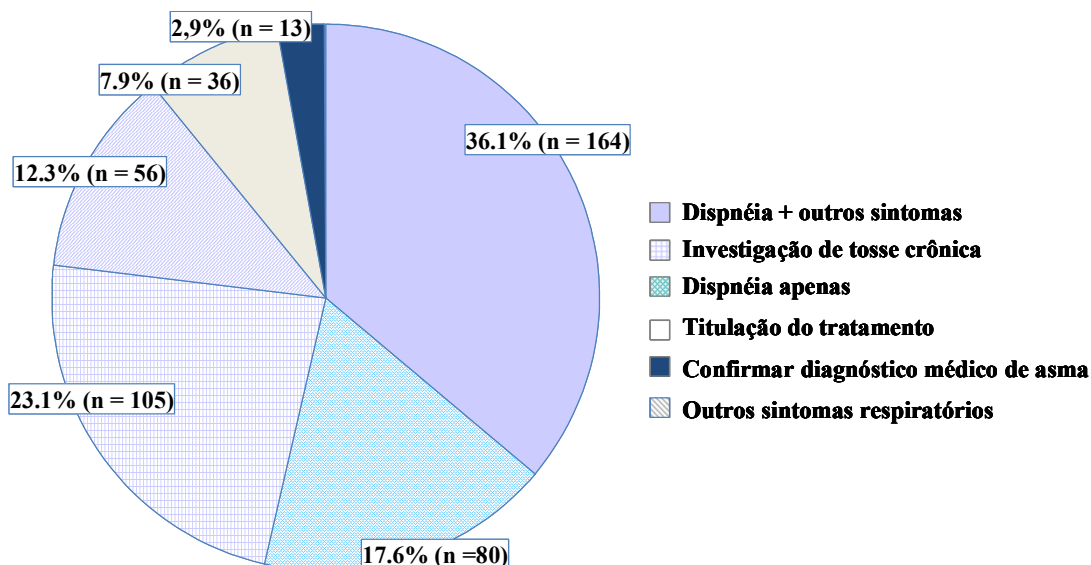


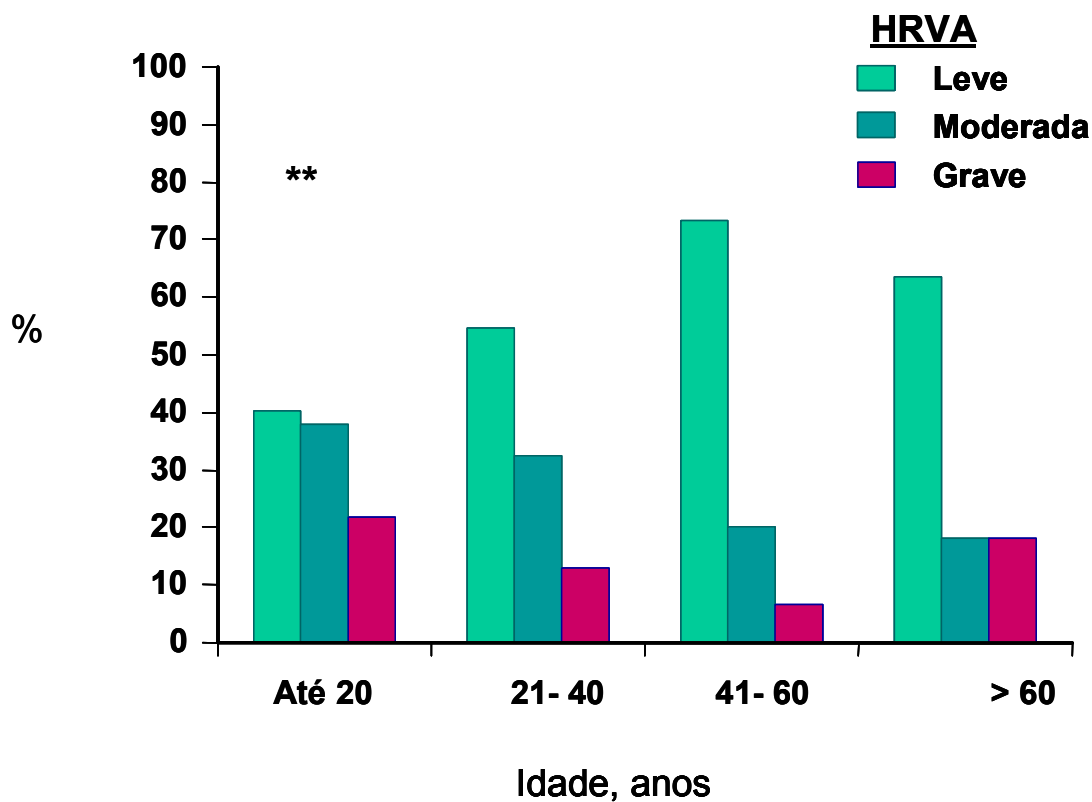
Figura 1: Indicações para a realização do teste de broncoprovocação com metacolina

Nós também examinamos a frequência de testes alterados de acordo com a faixa etária observando que a positividade do teste diminuiu significativamente ($p < 0.001$) à medida que a idade aumentou (Tabela 3).

Tabela 3: Proporção (n) de pacientes com responsividade das vias aéreas normal ou aumentada à metacolina de acordo com a faixa etária

<u>Faixa etária em anos</u>	<u>Responsividade das vias aéreas</u>	
	<u>Normal</u>	<u>Aumentada</u>
Até 20	29.3 (36)	70.7 (87)
21-40	51.9 (83)	48.1 (77)
41-60	76.4 (97)	23.6 (30)
>60	75.0 (33)	25.0 (11)

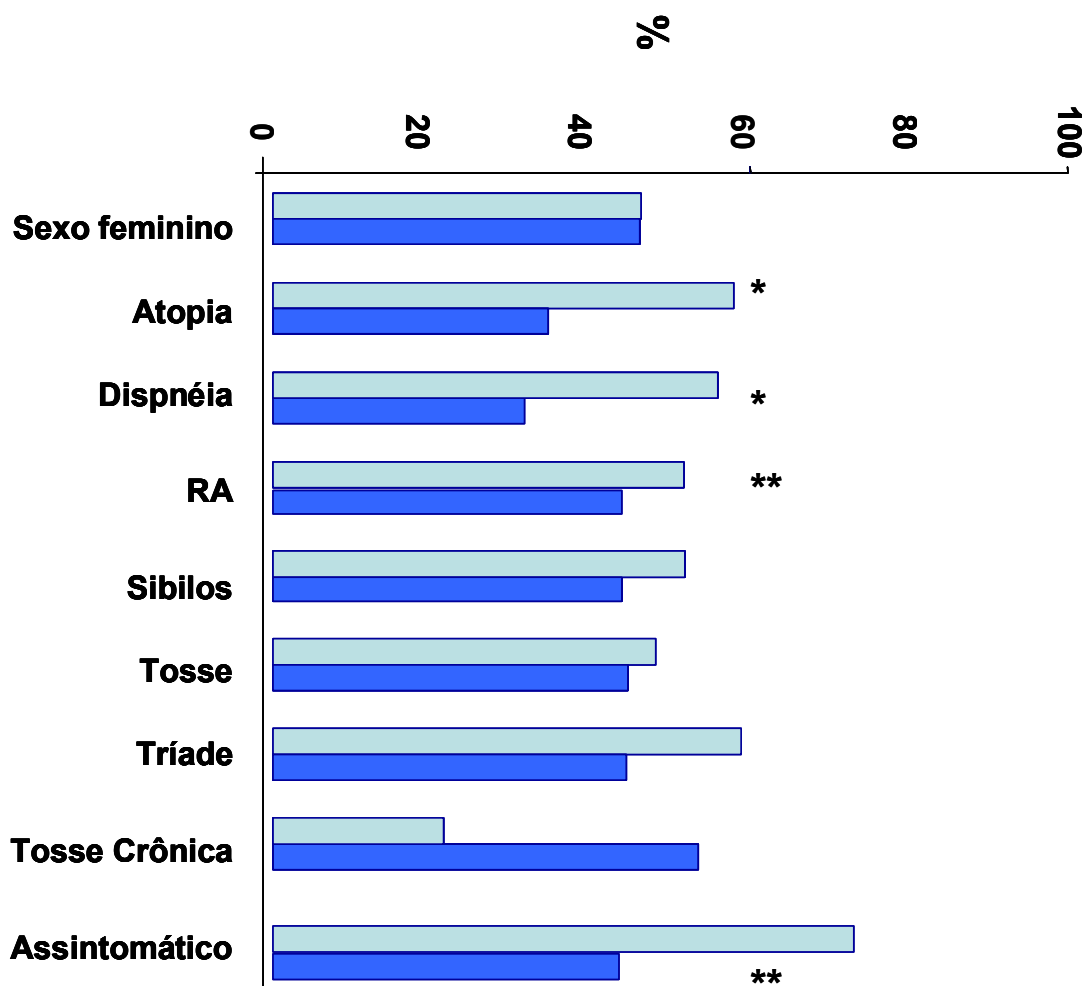
Entre os pacientes que apresentaram CP_{20} alterada, a análise da frequência de HRVA leve, moderada e grave nas diversas faixas etárias demonstrou que a frequência de hiperresponsividade moderada e grave foi significativamente maior ($p < 0.001$) nos pacientes com idade até 20 anos quando comparada às outras faixas etárias (Figura 2).



** <0.001 quando comparado com as outras faixas etárias

Figura 2: Gravidade da hiperresponsividade das vias aéreas de acordo com a faixa etária, nos pacientes com teste de broncoprovocação com metacolina positivo

A frequência de HRVA de acordo com a presença ou não das características clínicas e dos sintomas se encontra na figura 3. A análise destes dados demonstrou que em pacientes com atopia, sintomas de RA ou dispnéia a frequência de HRVA foi significativamente maior do que aqueles sem estas características.

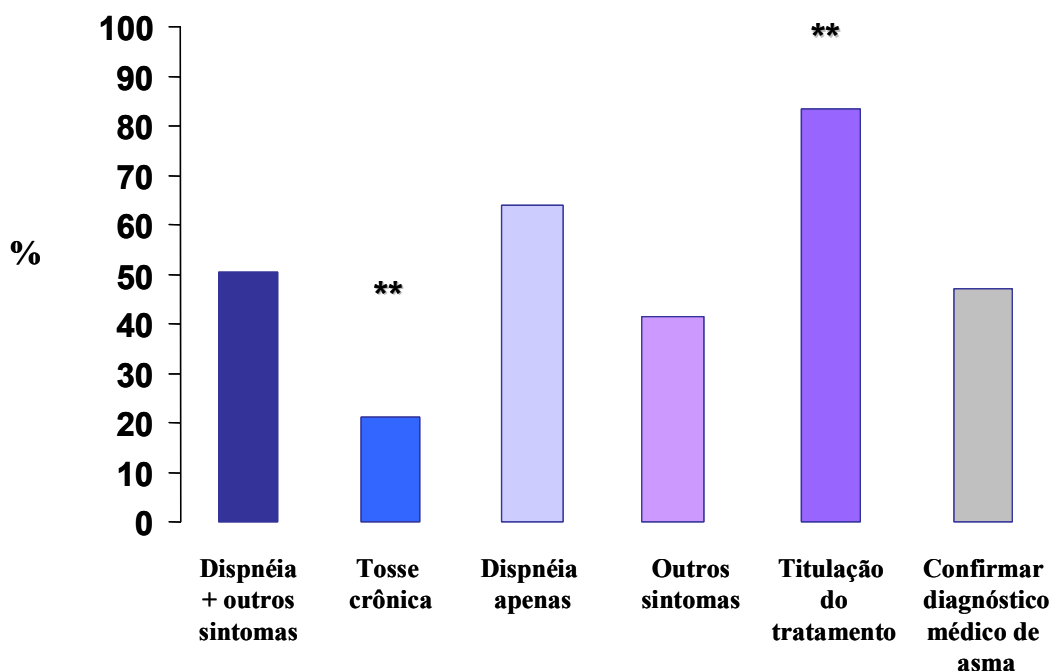


RA = rinite alérgica. Triade = triade clássica de sintomas de asma incluindo dispnéia, tosse e sibilos

* <0.05, ** p<0.001

Figura 3: Proporção de testes positivos em pacientes com a característica ou sintomas (barras claras) comparados com aqueles sem a característica ou sintomas (barras escuras).

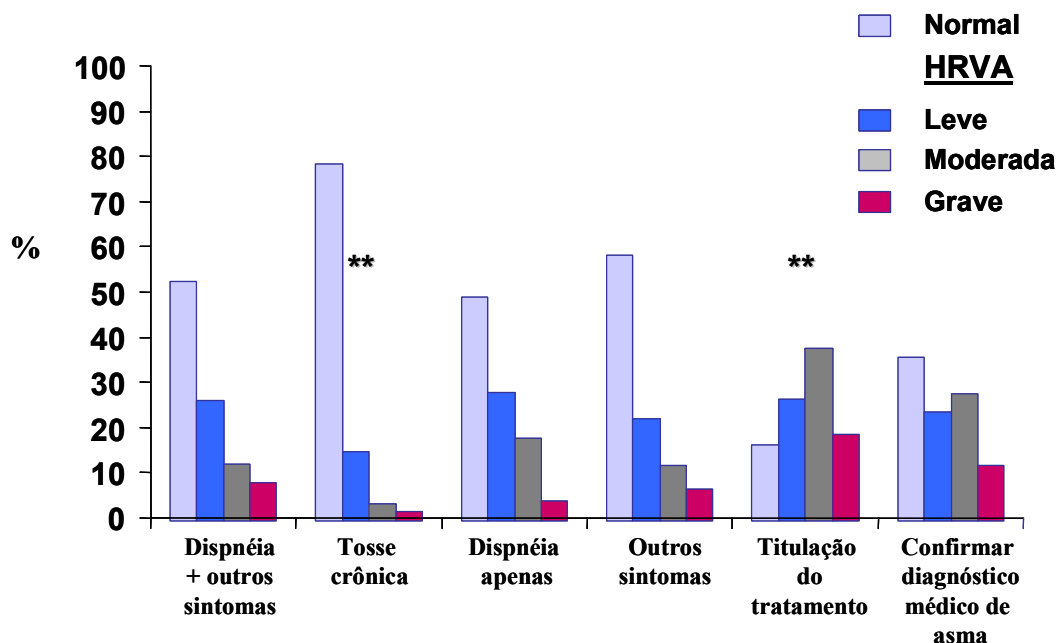
Nós também estudamos a proporção de TBP positivos de acordo com a indicação clínica para a realização do exame (Figura 4). Os resultados mostraram que, em asmáticos com teste realizado para a titulação do tratamento, a positividade do teste foi de 64%. Em portadores de dispnéia apenas (50.7%) ou dispnéia associada a outros sintomas (47.1%) ou ainda outros sintomas respiratórios não associados à dispnéia (41.4%). A proporção de testes positivos foi significativamente maior do que naqueles com tosse crônica (21.0%).



Outros sintomas = sintomas respiratórios tais como tosse e ou sibilos. ** $p < 0.001$ quando comparado àqueles sem esta indicação

Figura 4: Proporção de testes positivos nas diversas indicações para a realização do exame.

A distribuição da gravidade da hiperresponsividade nas diferentes indicações para realização do exame foi similar entre os pacientes com dispnéia associada a outros sintomas, com dispnéia apenas, com outros sintomas respiratórios e em pacientes com teste indicado para confirmar diagnóstico médico anterior de asma. Em contraste, nos pacientes com tosse crônica, além da baixa positividade do teste, a distribuição de HRVA moderada e grave foi significativamente inferior que nos demais grupos ($p < 0.001$). Por outro lado, asmáticos em que o teste foi realizado para titulação de tratamento, a frequência de HRVA moderada e grave foi significativamente superior do que nas outras indicações do teste ($p < 0.001$) (Figura 5).



Outros sintomas = sintomas respiratórios tais como tosse e ou sibilos. ** $p < 0.001$ quando comparado àqueles sem esta indicação

Figura 5: Gravidade da hiperresponsividade das vias aéreas de acordo com as diferentes indicações para a realização do teste.

Finalmente nós analisamos fatores preditores de presença de HRVA. Os únicos fatores associados à presença da HRVA foram as duas faixas etárias mais baixas. Pacientes com até 20 anos de idade tiveram uma razão de chance 7.7 vezes maior de apresentar HRVA como causa dos seus sintomas do que aqueles de outras faixas etárias. Já nos pacientes com idade entre 20 e 40 anos esta razão de chance diminuiu para 2.8 vezes, mas ainda continuou altamente significativa.

Tabela 4: Razão de chance (95% do intervalo de confiança) para hiperresponsividade de acordo com a idade

<u>Faixa etária em anos</u>	<u>Hiperreponsividade das vias aéreas</u>	
	<u>RC</u>	<u>P</u>
Até 20	7.7 (3.5;17.0)	<0.001
21-40	2.9 (1.3;5.9)	0.008

5 DISCUSSÃO

Este estudo investigou a presença de HRVA em pacientes com sintomas sugestivos de asma, mas com resultado de espirometria normal ou quase normal, através do TBP com metacolina. Os resultados mostram que uma parcela significativa destes pacientes apresenta responsividade aumentada das vias aéreas, o que confirma a importância do teste para confirmar ou excluir o diagnóstico de asma neste tipo de paciente. Nossos resultados também indicam que a idade foi o único fator preditor para a presença de HRVA na população estudada, uma vez que, a medida que a idade aumentou, diminuiu a chance de diagnosticar asma. Estes achados são relevantes porque o TBP com metacolina tem elevado valor preditivo negativo,¹² contribuindo para evitar diagnósticos errôneos ou terapêuticas desnecessárias.

Este é o primeiro estudo brasileiro que avalia a utilidade do TBP por metacolina no diagnóstico de asma e, até o presente, um dos poucos estudos da literatura com este enfoque. Sabe-se que não existe teste padrão-ouro para o diagnóstico da asma^{6,7,13} e que esta doença é frequentemente subdiagnosticada ou erroneamente diagnosticada uma vez que os sintomas de asma são inespecíficos.¹³ Portanto, a proposta do presente estudo é relevante e se justifica na medida em que procura analisar a importância de um recurso diagnóstico pouco difundido na prática clínica, mas que pode auxiliar o reconhecimento e conseqüente tratamento da asma.

Os TBP foram realizados num centro de medicina respiratória que utiliza um método bem padronizado, validado, acurado, seguro e reproduzível para mensurar a RVA,^{12,36} o que dá credibilidade e peso ao presente estudo. O protocolo de realização do TBP foi seguido rigorosamente e administrado por profissionais experientes.

Outros aspectos deste estudo reforçam a validade dos resultados. Primeiramente, os pacientes com espirometria alterada não foram incluídos na análise dos dados, o que é importante uma vez que a HRVA pode ser influenciada pelo calibre das vias aéreas, especialmente quando o VEF₁ é menor do que 70% do predito ou a relação CVF/VEF₁ é inferior a 70%, afetando a especificidade do teste.^{6,37} Portanto, a seleção da amostra conforme o resultado da espirometria se torna fundamental quando o objetivo do teste é a investigação diagnóstica de asma. Além disso, Schwartz J. et al¹⁴ sugerem que esta dependência não linear da HRVA com o VEF₁ seja controlada em estudos epidemiológicos para evitar potencial confusão quando examinados fatores de risco de HRVA que são correlacionadas com o

VEF1. Assim sendo, nossa amostra também é adequada para pesquisar fatores preditivos de HRVA. Outro aspecto que reforça a credibilidade dos nossos achados é o tamanho da nossa amostra, composta por 454 pacientes. Este número permite que os resultados obtidos neste estudo sejam extrapolados para outras populações semelhantes à deste estudo.

Uma possível limitação do estudo é o fato de se tratar de coleta retrospectiva de dados uma vez que a acurácia das informações registradas pelos pneumologistas responsáveis poderia ser questionada. Contudo, nós escolhemos as informações que são colhidas rotineiramente em consultas de pneumologia e que são registradas mesmo quando ausentes tais como dispnéia, tosse, sibilos e medicação em uso. Outro aspecto que poderia ser questionado é a ausência de informações que caracterizem melhor o grupo de tabagistas incluídos no estudo, como o número de cigarros consumidos por dia e o tempo total de tabagismo. No entanto, o número de fumantes em nosso estudo não foi significativo (6.6% da amostra – este dado não foi demonstrado nos resultados), o que diminui a relevância destas informações no presente estudo.

Neste estudo observamos aumento da RVA à metacolina em 41.5% dos pacientes sintomáticos. Em outras palavras, o teste excluiu asma como causa dos sintomas atuais em 58,5% das vezes. Estes resultados demonstram a importância deste teste para o diagnóstico correto. Embora a totalidade dos pacientes portadores de asma tenha HRVA em algum período de suas vidas, esta não está presente durante todo o tempo, podendo variar com o tratamento, exposição a alérgenos, infecções respiratórias, exposição ocupacional etc.^{12,26,38} No entanto, cerca de 100% dos asmáticos sintomáticos apresentam aumento da RVA à metacolina se a asma for a causa dos sintomas.^{2,11} Assim sendo, um TBP com metacolina negativo, nestes pacientes, exclui asma como causa atual dos sintomas. Já a interpretação do teste positivo, neste tipo de paciente, vai depender da prevalência da asma na população estudada e do ponto de corte utilizado para definir a positividade do teste.¹² A seleção cuidadosa do ponto de corte pode otimizar a utilidade diagnóstica do teste uma vez que pode aumentar sua especificidade e valor preditivo positivo.

Com relação aos sintomas, observamos que a HRVA foi encontrada em 50.7% dos pacientes com dispnéia isolada, em 47.1% dos pacientes com dispnéia associada a outros sintomas e em 41.4 % dos pacientes com outros sintomas respiratórios e sem de dispnéia. Estes achados estão de acordo com a literatura que mostra uma correlação pobre entre HRVA e sintomas de asma.^{6,7,39} No entanto, em um estudo que investigou o valor preditivo de sintomas respiratórios no diagnóstico de asma, Sistek et al⁴⁰ identificaram a associação de dispnéia e sibilos como a melhor combinação de sintomas preditora de asma, com

sensibilidade de 82% e especificidade de 90%. Porém este estudo considerou pacientes asmáticos aqueles que tinham diagnóstico médico anterior desta doença e que referiam exacerbação no último ano, permanecendo a possibilidade do erro médico influenciar a credibilidade dos resultados. Em nosso estudo, quando analisado cada sintoma em particular, observou-se que a frequência de HRVA foi significativamente maior em pacientes que tinham dispnéia, isolada ou associada a outros sintomas, do que aqueles que não apresentavam este sintoma.

Outra finalidade deste estudo foi pesquisar a relação entre RVA e outras variáveis clínicas como sexo, atopia e sintomas de RA. Por se tratar de um estudo retrospectivo, não foi possível relacionar outras condições com HRVA, tanto pela possibilidade de informações relevantes para o estudo não terem sido questionadas pelo médico como pelo fato de alguns dados só serem coletados em estudos prospectivos. Por isso, surge uma proposta para uma próxima pesquisa, que teria por objetivo avaliar a correlação entre HRVA e outras condições não avaliadas neste estudo, mas investigadas por outros autores:⁴¹⁻⁴⁵ história de asma na infância, história familiar de asma, tabagismo, índice de massa corporal (IMC), atividade física e nível sérico da proteína C reativa.

Em relação à idade, observamos que a positividade do TBP diminuiu significativamente à medida que esta aumentou. Este achado era esperado e condizente com os dados da literatura que relacionam HRVA e idade.¹⁴ Por exemplo, pacientes com até 20 anos de idade tiveram uma razão de chance 7.7 vezes maior de apresentar HRVA como causa dos seus sintomas do que aqueles de outras faixas etárias. Já nos pacientes com idade entre 20 e 40 anos, esta razão de chance diminuiu para 2.8 vezes, mas ainda continuou altamente significativa. Além disso, nós também observamos que frequência de HRVA moderada e grave foi significativamente maior nos pacientes com idade até 20 anos, quando comparada às outras faixas etárias, enquanto pessoas acima de 60 anos apresentam principalmente HRVA leve. Conclui-se então que, além da baixa positividade do TBP em pessoas mais velhas, quando o diagnóstico de asma é estabelecido dessa forma nessa idade, em geral a responsividade é leve.

Alguns estudos mostraram que mulheres apresentam maior RVA do que homens.^{46,47} É importante ressaltar, no entanto, que fumantes faziam parte da amostra destes estudos. Sabe-se que o tabagismo, e mais especificamente o número de cigarros consumidos por dia, aumenta a RVA^{14,15} e pode obscurecer a verdadeira relação do sexo com esta variável. Portanto, estudos científicos que procuram identificar a relação entre HRVA e o sexo do paciente deveriam incluir indivíduos não fumantes e ex-fumantes apenas. Porém não é

somente o tabagismo que pode influenciar estes resultados. Algumas pesquisas demonstraram que existe diferença entre os sexos em não-fumantes e esta desaparece quando diferenças de calibre pulmonar são consideradas, ou seja, quando são feitos ajustes do VEF₁ e da CVF.^{14,48,49} Schwartz J. et al¹⁴ observaram que, enquanto o sexo aparenta ser um forte preditor de HRVA em análises univariadas, seus resultados obtidos por regressão multivariada sugerem que a diferença entre os sexos na RVA é essencialmente explicada pela diferença no nível de VEF₁, em pelo menos não-fumantes e ex-fumantes. Já em fumantes, eles observaram que o sexo é preditor de HRVA mesmo depois de controlar a análise para o VEF₁. Nosso estudo inclui pacientes com espirometria normal ou perto da normalidade e, apesar de apresentar a limitação de não ter excluído pacientes tabagistas, não demonstrou o sexo como fator preditor de HRVA. É provável que a presença de tabagistas na nossa amostra não tenha interferido em nossos resultados pelo fato de a maior parte de nossos participantes nunca ter fumado (82,4% da amostra).

A associação entre alergia e asma tem sido reconhecida há muito tempo.⁵⁰ A maior parte dos pacientes com asma, especialmente crianças, manifestam características clínicas de atopia (eczema e RA) e/ou apresentam evidência desta condição em exames complementares (positividade em teste cutâneo para aeroalergênicos e níveis séricos elevados de IgE).^{51,52} O nosso estudo relacionou HRVA, uma condição indicativa da presença de asma, com atopia (detectada por teste cutâneo) e sintomas de RA. Observamos freqüente associação entre HRVA e estas condições, estando nossos resultados de acordo com a literatura sobre este assunto.^{12,13,16-19,53,54} Além disso, é importante ressaltar que, em pacientes com RA e asma, o tratamento da inflamação associada a RA tem impacto no controle da asma,^{55,56} enquanto o fracasso deste tratamento pode impedir o adequado controle desta doença, principalmente em pacientes com asma grave.¹⁷ Assim sendo, deve-se lembrar da freqüente associação entre asma e RA e investigar a presença desta última em asmáticos, para estabelecer um tratamento voltado simultaneamente para as duas condições.

Estudos epidemiológicos têm mostrado que muitas pessoas apresentam HRVA em ausência de sintomas, enquanto outras com sintomas ou hipótese diagnóstica de asma apresentam RVA normal.⁷ Estas observações têm sido a principal razão pelas quais as medidas de RVA para histamina e metacolina têm sido criticadas como teste diagnóstico. No entanto, não é apropriado extrapolar resultados de estudos epidemiológicos para prática clínica. Estudos mais elaborados e bem delineados, que investigam possíveis relações entre as variáveis analisadas, demonstraram, por exemplo, que a HRVA sem sintomas pode ser própria da dificuldade em reconhecer os mesmos. Por exemplo, Pin e colaboradores⁵⁷

estudaram um grupo de crianças assintomáticas com HRVA mostrando que mais da metade destas crianças referiram já terem tido, no passado, sintomas similares aos desencadeados pelo TBP.

Em nosso estudo, todos os pacientes tiveram como indicação do teste a titulação do tratamento da asma, eram assintomáticos. No entanto, 64% destes pacientes apresentavam HRVA. Além disto, a frequência de HRVA moderada e grave foi significativamente superior nestes pacientes do que naqueles cuja indicação do exame foi investigação diagnóstica. Isto confirma um conceito já conhecido de que não é possível prever com acurácia, na maioria das vezes, a presença e/ou a gravidade da HRVA, através dos sintomas e sinais apresentados pelo paciente asmático.¹² Sendo assim, os TBP têm também muita utilidade para acompanhar a melhora ou piora da HRVA com o tratamento ou com a exposição a alérgenos e para estabelecer com acurácia o efeito do tratamento, uma vez que tanto o médico como o paciente pode subestimar ou superestimar os sintomas. Em outras palavras, este teste é útil tanto na monitoração do tratamento da asma como na avaliação da gravidade desta doença. Além disso, de acordo com consensos sobre o manejo da asma,⁸ o nível e o ajuste do tratamento antiinflamatório nesta doença são baseados somente em sintomas e função pulmonar. No entanto, Sont J. K et al⁵⁸ investigaram outra estratégia de tratamento que objetiva também a redução da HRVA, em associação ao controle dos sintomas e da função pulmonar. Eles observaram que foi possível um controle mais efetivo da asma através desta nova estratégia e maior melhora da inflamação crônica das vias aéreas.

Em pacientes com tosse crônica, a asma deve ser sempre considerada com uma etiologia potencial porque esta doença é uma condição comum que pode se manifestar dessa forma.⁵⁹ Em pacientes com tosse crônica e teste de função pulmonar normal, o TBP com metacolina deveria sempre ser usado para documentar a presença de HRVA. A presença desta condição, nestes casos, é consistente com asma, mas não é diagnóstica. O diagnóstico definitivo só pode ser dado após resolução da tosse com tratamento específico para asma.⁵⁹ Se o TBP não for realizado, a terapia empírica deveria ser feita. No entanto, a resposta para terapia com corticóide, nesses casos, não exclui bronquite eosinofílica como etiologia da tosse do paciente. Em nosso estudo, apenas 21% dos pacientes com tosse crônica apresentavam HRVA. Seria interessante um estudo prospectivo que submetesse estes pacientes a um tratamento específico para asma, para avaliar a real correlação da tosse crônica com esta doença. Outra proposta para um próximo estudo seria realizar um exame de escarro induzido nos pacientes com tosse crônica e responsividade normal das vias aéreas, para investigarmos a porcentagem de pacientes que tem bronquite eosinofílica como causa de tosse crônica.

Adicionalmente, como já foi dito, o TBP tem alto poder preditivo negativo, sendo que um teste negativo de inalação com metacolina exclui asma do diagnóstico diferencial de tosse crônica. Sendo assim, a asma foi excluída como causadora de tosse crônica em 79% dos casos, neste estudo. Esse tipo de informação tem grande valor para o médico, que deve considerar outros diagnósticos diferenciais da tosse crônica, nestes casos, como sinusite crônica e doença do refluxo gastroesofágico.^{60,61} Outro resultado encontrado foi que a distribuição de HRVA moderada e grave foi significativamente inferior nos pacientes com tosse crônica que nos demais pacientes. Isto indica presença de asma leve na maioria destes pacientes.

Em suma, nossos resultados demonstram a grande utilidade do teste de broncoprovocação por metacolina em excluir diagnóstico de asma em pacientes com sintomas sugestivos de asma e resultado de espirometria normal ou quase normal, o que já era esperado pelo conhecimento de seu elevado valor preditivo negativo.

6 CONCLUSÕES

1. A frequência de HRVA foi significativamente maior em pacientes que tinham dispnéia, isolada ou associada a outros sintomas, do que aqueles que não apresentavam este sintoma.
2. Em pacientes com sintomas respiratórios sugestivos de asma e espirometria normal ou quase normal, o TBP com metacolina excluiu o diagnóstico de asma em 54.8% dos pacientes. Este resultado demonstra a grande utilidade do TBP por metacolina em excluir diagnóstico de asma neste tipo de paciente, o que já era esperado pelo conhecimento de seu elevado valor preditivo negativo.
3. A frequência de HRVA em pacientes com atopia e sintomas de RA foi significativamente maior do que aqueles sem estas características.
4. A frequência de HRVA foi similar em ambos os sexos.
4. Nenhum dos sintomas ou características clínicas foi capaz de prever a presença de HRVA, com exceção da idade. O único preditor para a presença de HRVA foi a idade inferior a 40 anos, e em particular, inferior a 20 anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braman SS. The global burden of asthma. *Chest*. 2006;130:4-12.
2. Silva LCC. *Condutas em pneumologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.
3. Adams RJ, Wilson DH, Appleton S, Taylor A, Dal Grande E, Chittleborough CR et al. Underdiagnosed asthma in south australia. *Thorax*. 2003;58:846-850.
4. Schayck CP, Heijden FMMA, Boom G, Tirimanna PRS, Herwaarden CLA. Underdiagnosis of asthma: is the doctor or the patient to blame? The DIMCA project. *Thorax*. 2000;55:562-565.
5. Enright PL, McClelland RL, Newman AB, Gottlieb DJ, Lebowitz MD. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in the elderly. *Chest*. 1999;116:603-613.
6. Hargreave FE, Pizzichini E, Pizzichini, MMM. Airway hyperresponsiveness as a diagnostic feature of asthma. In: S. G. O. Johansson. (Org.). *Progress in allergy and clinical immunology*. 1a. ed. Toronto: Hogrefe & Huber., 1995, p. 63-67.
7. Pattermore PK, Asher MI, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH, Stewart AW. The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnostic of asthma, and asthma symptoms. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:549-554.
8. Diretrizes brasileiras para o manejo da asma. *J Bras Pneumol*. 2006;32 Suppl 7:S447-474.
9. Brusasco V, Crimi E, Pellegrino R. Airway hyperresponsiveness in asthma: not just a matter of airway inflammation. *Thorax*. 1998;53:992-998.
10. Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind PW, Rossi GA, Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998;157(1):4-9.
11. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller, JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121:389-410.
12. Rubin AS, Pereira CAC, Neder JA, Fiterman J, Pizzichini MMM. Hiperresponsividade brônquica. *J Bras Pneumol*. 2002;28 Suppl 3:S101-121.
13. Perpina M, Pellicer C, De Diego A, Compte L, Macian V. Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma. A Bayesian analysis approach. *Chest*. 1993;104:149-154.
14. Schwartz J, Schindler C, Zemp E, Perruchoud AP, Zellweger JP, Wüthrich B et al. Predictors of methacholine responsiveness in a general population. *Chest*. 2002;122:812-820.

15. Paoletti P, Carrozzi L, Viegi G, Modena P, Ballerin L, Di Pede F et al. Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(6):1770-1777.
16. Porsbjerg C, Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V. Risk factors for onset of asthma: A 12-Year Prospective Follow-up Study. *Chest*. 2006;129:309-316.
17. Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, Wise RA, Shade DM, Irvin CG. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function. *Chest*. 2006;130:429-435.
18. Guerra S, Sherrill D, Martinez F, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):419-425.
19. Linneberg A, Nielsen NH, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen allergy study. *Allergy*. 2002;57(11):1048-1052.
20. Okayama M, Iijima H, Shimura S, Shimomura S, Ikeda K, Okayama H et al. Methacholine bronchial hyperresponsiveness in chronic sinusitis. *Respiration*. 1998;65:450-457.
21. Bahous J, Cartier A, Ouimet G, Pineau L, Malo JL. Nonallergic bronchial hyperexcitability in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129:216-220.
22. Cabanes LR, Weber SN, Matran R, Regnard J, Richard MO, Degeorges ME et al. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with impaired left ventricular function. *N Engl J Med*. 1989;329:1317-1322.
23. Bahous J, Cartier A, Pineau L. Pulmonary function tests and airway responsiveness to methacholine in chronic bronchiectasis of the adult. *Bul Eur Physiopathol Respir*. 1984;20:375-380.
24. Takashi N, Hiroshi T, Shigeki S, Toshiyuki M, Haruhiko K, Yoshiki S et al. Bronchial responsiveness and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in sarcoidosis patients. *Chest*. 1998;114:495-499.
25. Bagnato GF, Gulli S, Giacobbe O. Bronchial hyperresponsiveness in subjects with gastroesophageal reflux. *Respiration*. 2000;67:507-509.
26. Cockcroft DW, Hargreave FE. Airway hyperresponsiveness: relevance of random population data to clinical usefulness. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:497-500.
27. Braunwauld E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison – medicina interna*. 15. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2002.
28. Canonica GW. Treating asthma as an inflammatory disease. *Chest*. 2006;130:21-28.

29. Temelkovski J, Hogan SJ, Shepherd DP, Foster PS, Kumar RK. An improved murine model of asthma: selective airway inflammation, epithelial lesions and increased methacholine responsiveness following chronic exposure to aerosolized allergen. *Thorax*. 1998;53:849-856.
30. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma: From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1720-1745.
31. Birnbaum S, Barreiro TJ. Methacholine Challenge Testing: Identifying Its diagnostic role, testing, coding, and reimbursement. *Chest*. 2007;131(6):1932-1935.
32. Chatham M, Bleecker ER, Smith PL et al. A comparison of histamine, methacholine and exercise airways reactivity in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126:235-240.
33. Pepys J. 1975. Skin test in diagnosis. In: Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ, eds. *Clinical aspects of immunology*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 55-80.
34. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. 1994 Update. *Am Rev Respir Dis* 1995; 152:1107-1136.
35. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123(6):659-664.
36. Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE. Histamine and methacholine inhalation tests: a Laboratory tidal breathing protocol. 2nd ed. Lund Sweden: Astra Draco AB; 1994.
37. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax*. 1984;39:912-18.
38. Lemièrè C, Pizzichini MM, Balkissoon R, Clelland L, Efthimiadis A, O'Shaughnessy D, Dolovich J, Hargreave FE. Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Eur Respir J*. 1999;13:482-8.
39. Salome CM, Peat JK, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren: relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. *Clin Allergy*. 1987;17:271-81.
40. Sistek D, Wickens K, Amstrong R, D'Sousa W, Towm I, Crane J. Predictive value of respiratory symptoms and bronchial hyperresponsiveness to diagnose asthma in New Zealand. *Respir Med*. 2006;100(12):2107-2111.
41. Chowgule RV, Shetye VM, Parmar JR, Bhosale AM, Khandagale MR, Phalnitkar SV et al. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperreactivity, and asthma in a megacity: results of the european community respiratory health survey in Mumbai (Bombay). *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998;158(2):547-54.

42. Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, DeMolles D, Weiss ST. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax*. 2002;57:581-5.
43. Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *Thorax*. 2002;57:1028-33.
44. Shaaban R, Leynaert B, Soussan D, Antó JM, Chinn S, Marco R et al. Physical activity and bronchial hyperresponsiveness: european community respiratory health survey II. *Thorax*. 2007;62:403-10.
45. Kony S, Zureik M, Driss F, Neukirch C, Leynaert B, Neukirch F. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax*. 2004;59:892-896.
46. Norrman E, Plaschke P, Björnsson E, Rosenhall L, Lunback B, Jansson C et al. Prevalence of bronchial hyper-responsiveness in the southern, central and northern parts of Sweden. *Respir Med*. 1998;92(3):480-7.
47. Leynaert B, Bousquet J, Henry C, Liard R, Neurirch F. Is Bronchial hyperresponsiveness more frequent in women than in men? A population-based study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997;156(5): 1413-20.
48. Kanner RE, Connett JE, Altose MD, Buist S, Lee WW, Tashkin DP et al. Gender difference in airway hyperresponsiveness in smokers with mild COPD: the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:956-61.
49. Britton J, Pavord I, Richards K et al. Factors influencing the occurrence of airway hyperreactivity in the general population: the importance of atopy and airway caliber. *Eur Respir J*. 1994;7:881-7.
50. Graif Y, Yoga M, To N, Kramer MR. Value of a negative aeroallergen skin-prick test result in the diagnosis of asthma in young adults: correlative study with methacholine challenge testing. *Chest*. 2002;122:821-5.
51. Holt PG, Macau as C, Stumbles PA et al. The role of allergy in the development of asthma. *Nature*. 1999;402:12-17.
52. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature*. 1999;402:2-4.
53. Court CS, Cook DG, Astrakhan DP. Comparative epidemiology of atomic and non-atomic wheeze and diagnosed asthma in a national sample of English adults. *Thorax*. 2002;57:951-7.
54. Chinn S, Jarvis D, Luczynska C, Burney P. Individual allergens as risk factors for bronchial responsiveness in young adults. *Thorax*. 1998;53:662-7.
55. telmach R, Nunes MPT, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest*. 2005;128:3140-7.

56. Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *Clin Exp Allergy Rev.* 2003;3(1):43-5.
57. Pin I, Radford S, Kolendowicz R, Jennings B, Denburg JA, Hargreave FE et al. Airway inflammation in symptomatic and asymptomatic children with methacholine hyperresponsiveness. *Eur Respir J.* 1993;6:1249-56.
58. Sont JK, Willems LNA, Bel EH, Krieken JHJM, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4):1043-1051.
59. Peter V. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines [Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines]. *Am College of Chest Phys.* 2006;129 S1: S75-9.
60. Millqvist E, Bende M. Role of the upper airways in patients with chronic cough. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;6(1):7-11.
61. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129 S1:S80-94.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de Novembro de 2005.

ANEXO I

FICHA PARA COLETA DE DADOS

Número do Prontuário: |_|_|_|_|_|_|_|_|

Nome do paciente: _____

Telefone do paciente: |_|_| - |_|_|_|_|_|_|_|_|

Data de Nascimento: |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|_|

Idade no dia do exame de broncoprovocação: |_|_|_|_| anos

Sexo: () Feminino () Masculino

Altura: |_|_|_| cm

Tabagismo: Fumante ()

Ex-fumante ()

Nunca fumou ()

Presença de atopia em teste cutâneo: () Sim () Não () Não foi realizado

Sintomas de rinite alérgica: Espirros ()

Prurido nasal ()

Rinorréia ()

Sem sintomas de rinite alérgica ()

Sintomas respiratórios: Opressão torácica ()

Dispnéia ()

Dispnéia aos esforços ()

Tosse ()

Tosse crônica ()

Sibilância ()

Assintomático ()

Teste de broncoprovocação com metacolina

Data do Exame: |_|_| - |_|_| - |_|_|_|_|_|

Indicação do teste de broncoprovocação com metacolina: _____

VEF1 predito, em litros: |_|_|_|

VEF1 basal, em litros: |_|_|_|

VEF1 basal, em % do predito: |_|_|_|

VEF1 pós-teste, em litros: |_|_|_|

VEF1 pós-teste, em % do predito:

Queda do VEF1 após o uso de metacolina: |_|_|_|

VEF1/CV predito: |_|_|_|

VEF1/CV basal: |_|_|_|

VEF1/CV pós-metacolina: |_|_|_|

PC 20: |_|_|_|

Resultado do exame: Normal ()

HRVA leve ()

HRVA moderada ()

HRVA grave ()

APÊNDICE I

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS
 Parecer Consubstanciado Projeto nº 196/2007

I - Identificação

Data de entrada no CEP: 09/07/07

Título do Projeto: RELAÇÃO ENTRE SINTOMAS DE ASMA E RESPONSABILIDADE DAS VIAS AÉREAS

Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Marcia Margaret Menezes Pizzichini -Orientadora.

Pesquisador Principal: Dayane de Assis Pereira Hansen; Profa. Dra. Leila John Marques -Co-orientadora e Prof. Dr. Emilio Pizzichini, Professor participante

Propósito: TCC

Instituição onde se realizará: Hospital Universitário Polydoro de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina – NUPAIVA/RESPIRAR.

II- Objetivos: Geral: - Pesquisar a frequência de hiperresponsividade das vias aéreas em pacientes portadores de sintomas sugestivos de asma, porém com resultado de espirometria normal ou próximo da normalidade; Avaliar a importância do teste de broncoprovocação com metacolina em alterar conduta clínica, em caso de resultado positivo; Observar com que frequência a asma se manifesta através de sua tríade clássica de sintomas (dispnéia, tosse e sibilância); Verificar qual a prevalência de tosse crônica como sintoma de asma, determinando a medida da responsividade das vias aéreas; Identificar a frequência de atopia, verificada por teste cutâneo, história familiar de asma e histórico desta doença na infância nos pacientes deste estudo.

Específicos: Não referidos.

III- Sumário do Projeto: O presente estudo clínico será observacional, com delineamento transversal e de coleta retrospectiva de dados. Para tanto serão revisados os prontuários e testes de broncoprovocação realizados período de janeiro de 2006 a dezembro de 2006 em pacientes cuja espirometria foi normal ou perto do normal e que possuam prontuário médico na Respirar -Centro de Medicina Respiratória. As informações serão obtidas por meio de uma ficha de coleta de dados onde serão compiladas as seguintes informações: Idade do paciente no momento do exame de broncoprovocação com metacolina; sexo; presença de atopia em teste cutâneo; presença de sintomas sugestivos de rinite alérgica; história de asma na infância; história familiar de asma; tabagismo; apresentação clínica na consulta em que foi solicitado o teste de broncoprovocação; dados de espirometria prévia do paciente, realizada em algum momento antes do exame de broncoprovocação com metacolina utilizado neste estudo; dados do teste de broncoprovocação com metacolina: o VEF 1 antes e após o uso da metacolina, a queda do VEF1 durante o exame, o valor do PC20 e o resultado da escala Borg e informação sobre alteração de conduta clínica após teste de broncoprovocação positivo. Os dados serão analisados estatisticamente, apresentados sob forma de valores absolutos e percentual, interpretados e comparados com a literatura pertinente.

IV- Comentários: Projeto adequadamente escrito, com os objetivos condizentes com o propósito da pesquisa, bem delineada e o pesquisador responsável tem a competência sobejamente demonstrada pelo seu currículo. O estudo tem relevância técnica e acadêmica e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) está adequado.

V- Parecer: Pelo exposto, somos de parecer que o presente estudo, assim como o TCLE, sejam aprovados por este Comitê.

Aprovado (x)

Data da Reunião: 30 de julho de 2007.

Prof. Washington Portela de Souza

Coordenador

Fonte: CONEP/ANVS - Resoluções 196/ 96 e 251/ 97 do CNS.

APÊNDICE II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DO PARTICIPANTE

TÍTULO DO ESTUDO: “Relação entre responsividade das vias aéreas, sintomas e asma”.

PESQUISADORA PRINCIPAL/ORIENTANDA: Dayane de Assis Pereira Hansen
Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina

PESQUISADORA RESPONSÁVEL/ORIENTADORA: Dra. Marcia Margaret Menezes Pizzichini
Departamento de Clínica Médica
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

INTRODUÇÃO:

Os pronomes “você” e “seu” referem-se aos participantes do estudo em todo este formulário de consentimento. O objetivo deste formulário é dar a você informações sobre esta pesquisa. Você só deve participar deste estudo se desejar. Você pode se recusar a participar ou pode sair do estudo a qualquer momento sem qualquer penalidade. Assinando este formulário, você concorda em participar do estudo.

OBJETIVO DESTES ESTUDO:

A asma é uma doença muito comum, mas ainda subdiagnosticada. O que acontece nessa doença é uma diminuição no calibre dos brônquios, que são vias de condução do ar. Com estas vias diminuídas, o ar encontra maior dificuldade para chegar e sair dos pulmões. Por isso o asmático sente falta de ar. Acontece também um ruído característico quando o ar está passando por uma via de condução reduzida, que é o que o asmático chama de chiado no peito. Além destes sintomas, os pacientes com asma podem também apresentar tosse e aperto no peito. No entanto, muitas vezes não basta uma história detalhada dos sintomas do paciente para o médico conseguir fazer o diagnóstico de asma. Isso acontece porque outras doenças também podem causar os mesmos sintomas vistos na asma. Sendo assim, muitas vezes é importante a realização de algum exame para diagnosticar esta doença. O exame mais utilizado para isso é a espirometria, um teste no qual o paciente precisa puxar e soprar o ar para o aparelho mostrar como estão as vias aéreas do paciente. A espirometria é um bom exame para confirmar o diagnóstico de asma, mas não é um exame perfeito. Sabe-se que, em alguns casos, a espirometria está normal, mas os sintomas sentidos pelo paciente são causados pela asma. Nestes casos, o médico pode detectar a presença da asma com outros exames, como o teste de broncoprovocação com metacolina.

O objetivo deste estudo é mostrar com que frequência é necessário outro exame, além da espirometria, para se fazer o diagnóstico de asma. Pretende-se também, neste estudo, mostrar a importância do teste de broncoprovocação com metacolina em casos de forte suspeita clínica de asma, mas com espirometria normal.

DESCRIÇÃO DO ESTUDO:

Este é um estudo que envolverá cerca de 600 pacientes. Vocês serão escolhidos por terem realizado um exame de broncoprovocação em 2006 na Respirar – Centro de Medicina Respiratória e por terem prontuário nesta clínica com o registro de suas histórias clínicas.

Esse estudo é de conhecimento da Respirar – Centro de Medicina Respiratória e faz parte do Trabalho de Conclusão de Curso da aluna Dayane de Assis Pereira Hansen, do Curso de Graduação de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina. Os outros pesquisadores envolvidos neste estudo são professores desta Universidade e médicos pneumologistas que trabalham na Clínica Respirar: Profa. Dra. Marcia M. M. Pizzichini, Profa. Dra. Leila John Marques e Prof. Dr. Emílio Pizzichini. Vocês podem se comunicar com os pesquisadores deste estudo a qualquer momento, inclusive no final, para saber dos resultados.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO:

Sua participação no estudo consistirá em apenas autorizar o uso dos dados contidos no seu prontuário da Clínica Respirar. Os dados coletados serão os seguintes: dados gerais como sexo e idade (idade no ano em que

you realizou o teste de broncoprovocação com metacolina); se você tem história de asma na infância ou se alguém na sua família é asmático; se você tem atopia (alergia), que é detectada num teste feito na pele; se você tem sintomas de rinite alérgica; os sintomas que você tinha antes de fazer o exame com metacolina; os resultados de um exame de espirometria feito antes do teste com metacolina e os resultados deste teste de broncoprovocação.

Será pedido que você leia e assine este formulário de consentimento informado antes de serem utilizadas as informações contidas em seu prontuário.

RISCOS E DESCONFORTOS:

Não se aplica ao estudo, já que vocês não serão submetidos a nenhum exame ou procedimento. Apenas serão estudadas as informações que constam em seus prontuários médicos e nos laudos dos exames que estão nestes prontuários e que já foram feitos no passado e já estão prontos.

CONFIDENCIALIDADE:

Sua identidade, incluindo seu nome completo e as informações obtidas sobre você durante este estudo permanecerão confidenciais até onde possível por lei. No entanto, a pesquisadora principal do estudo e médicos ligados ao estudo poderão revisar seus registros médicos e o formulário de consentimento. Os resultados deste estudo podem ser publicados em jornais científicos ou apresentados em encontros médicos, mas você não será identificado pelo nome.

ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO:

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina. Se você decidir participar, você deverá primeiramente assinar este Termo de Consentimento Informado declarando seu acordo em participar espontaneamente, e confirmando que você leu e entendeu todas as informações fornecidas neste termo.

É garantida a sua liberdade de se retirar deste estudo a qualquer hora que você desejar, sem causar nenhum prejuízo à continuidade do seu tratamento na sua instituição de origem.

CONTATOS:

A pesquisadora principal (Dayane de Assis Pereira Hansen) ou os médicos responsáveis pelo estudo (Dra. Marcia M. M. Pizzichini, Dra. Leila John Marques e Dr. Emilio Pizzichini) responderão quaisquer perguntas que você tiver sobre este estudo e sobre os resultados ao final encontrados. Entre em contato sempre que tiver qualquer dúvida sobre o estudo ou sua participação no mesmo.

PESQUISADORA RESPONSÁVEL PELO ESTUDO (ORIENTADORA):

Dra. Marcia Margaret Menezes Pizzichini.
Departamento de Clínica Médica.
E-mail: m.pizzich@matrix.com.br

TELEFONE: (48) 32245226.

Se você tiver alguma dúvida ou consideração sobre a ética desta pesquisa, entre em contato com:

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina

Pró Reitoria de Pesquisa (PRPe) – UFSC.

Campus Universitário – Trindade.

CEP: 88040-900. Florianópolis/SC

Telefone: (48) 3721 9206.

Fax: (48) 3721 9959.

E-mail: cep@reitoria.ufsc.br

CONSENTIMENTO EM PARTICIPAR

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim sobre o estudo **“Relação entre responsividade das vias aéreas, sintomas e asma”**.

Eu discuti com o(a) Dr(a). _____ sobre minha decisão em participar deste estudo. Estão claros, para mim, quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, que não haverá desconfortos e riscos, as garantias de confiabilidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação neste estudo é voluntária e isenta de despesas.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido em ser atendido em meu serviço de origem.

Paciente:

Nome da Paciente:

Data: ____/____/____

Assinatura da Paciente:

OBS: Leve para casa uma cópia deste termo assinado pelo seu médico.

Médico

Declaro que esclareci todos os propósitos do estudo, solucionei todas as dúvidas da paciente e obtive de forma apropriada e voluntária o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Assinatura do Médico:
